

PIRIDAZIN-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA ISCHÉMIÁS
SZÖVETKÁROSODÁS KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

K i v o n a t

K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y

- A találmány az (I) általános képletű vegyületek – a képletben R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent;
- X és Y együttes jelentése $CH_2-CH(OH)-Ar$ vagy $CH_2-C(O)-Ar$, általános képletű csoport, vagy
- X jelentése kovalens kötés, NR^3 vagy CHR^4 általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése alkilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig a következő szubsztituensek közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy hidroxil-, ciano-, trifluormetil-, alkil-, alkoxi-, $S(O)_n$ -alkil- és $SO_2-NR^5R^6$ általános képletű csoport, és R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és
- Y jelentése olyan fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van egy vagy több helyettesítővel, éspedig a következő szubsztituensek közül megválasztott helyettesítővel: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy Ar, hidroxil-, ciano-, trifluormetil-, alkil-, alkoxi-, $S(O)_n$ -alkil- és $SO_2-NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- Ar jelentése olyan fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig a következő helyettesítők közül megválasztott szubsztituenssel adott esetben helyettesített: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy ciano-, trifluormetil-, alkil-, alkoxi-, $S(O)_n$ -alkil- és $SO_2-NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- n értéke az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;
- R^5 jelentése az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül hidrogén-

P02 01738

36277

- 2 -

atom vagy alkil-, fenil- vagy naftilcsoport; és
R⁶ jelentése az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül alkil-,
fenil- vagy naftilcsoport, –
valamint prodrugjaik és mindezek gyógyászatilag elfogadható sói emlő-
söknél ischémia következtében fellépő szövetkárosodás kezelésére vagy
megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál való al-
kalmazására vonatkozik.

PK

P 0 2 0 1 7 3 8

0201738

A2

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**PIRIDAZIN-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA ISCHÉMIÁS
SZÖVETKÁROSODÁS KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány szulfonil-piridazinon-származékoknak olyan gyógyászati készítmények előállításánál való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók emlősöknél ischémiából származó szövetkárosodások megelőzésére vagy kezelésére.

Az aldóz-reduktáz enzim részt vesz az aldózok, például a glükóz és a galaktóz megfelelő polioloikká, például szorbittá és galaktittá történő redukálásának szabályozásában. A találmány szerinti (I) általános képletű szulfonil-piridazinon-származékok felhasználhatók mint aldóz-reduktáz inhibitorok embereknél és más emlősöknél olyan diabetikus komplikációk kezelésére és megelőzésére, amelyek az érintett embereknél és más emlősöknél bizonyos szövetekben, így például az idegekben, a vesében, a szemlencsében és a retina-szövetben megnövekedett poliolszintekkel járnak együtt.

A 2 647 676 számú francia szabadalmi publikációban olyan piridazinon-származékokat ismertetnek, amelyeknek szubsztituált benzil-oldalláncuk és benzotiazol-oldalláncuk van. Ezek a vegyületek mint aldóz-reduktáz inhibitorok kerülnek ismertetésre.

A 4 251 528 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban különböző, aldóz-reduktázt inhibáló hatású aromás karbociklusos oxoftalazinilecetsav-származékok kerülnek ismertetésre.

A 4 939 140 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásunkban aldóz-reduktáz inhibitorokként heterociklusos oxoftalazinilecetsav-származékokat ismertetünk.

A 4 996 204 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásunkban aldóz-reduktáz inhibitorokként hasznosítható piridopiridazinon-ecetsav-származékokat ismertetünk.

Az 5 834 466 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetésre kerül azon ischémiás károsodás mértékének korlátozására vagy csökkentésére szolgáló módszer, amely ischémiás károsodás következtében a szív szöveteiben fellépő metabolikus és ionos abnormalitások eredménye. E módszer értelmében olyan vegyületekkel, például aldóz-reduktáz inhibitorokkal végeznek kezelést, amelyek csökkentik az NADH/NAD⁺ arányt és stimulálják az ATP képződését eredményező glikolízist.

A találmány tehát az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek prodrugjai vagy valamely (I) általános képletű vegyület vagy egy megfelelő prodrug gyógyászati lag elfogadható sója alkalmazására vonatkozik olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek felhasználhatók ischémia következtében fellépő szövetkárosodás kezelésére vagy megelőzésére emlősöknél, továbbá amelyek az említett vegyületek valamelyikéből hatásos mennyiséget tartalmaznak. Az (I) általános képletben

R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent;

X és Y együttes jelentése CH₂-CH(OH)-Ar vagy CH₂-C(O)-Ar, általános képletű csoport, vagy

- X jelentése kovalens kötés, NR^3 vagy CHR^4 általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig a következő szubsztituensek közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy hidroxil-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $S(O)_n$ - (1-6 szénatomos)alkil- és $SO_2-NR^5R^6$ általános képletű csoport és R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és
- Y jelentése olyan fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van egy vagy több helyettesítővel, éspedig a következő szubsztituensek közül megválasztott helyettesítővel: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy Ar, hidroxil-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $S(O)_n$ - (1-6 szénatomos)alkil- és $SO_2-NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- Ar jelentése olyan fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig a következő helyettesítők közül megválasztott szubsztituenssel adott esetben helyettesített: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $S(O)_n$ - (1-6 szénatomos)alkil- és $SO_2-NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- n értéke az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;
- R^5 jelentése az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy naftilcsoport; és
- R^6 jelentése az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy naftilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek a következőkben felsorolt vegyületek:

6-(3-trifluormetil-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;

6-(4-bróm-2-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;

6-(4-trifluormetil-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2-bróm-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(3-bróm-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(bifenil-4-szulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(4'-fluorbifenil-4-szulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(4'-trifluormetilbifenil-4-szulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(3',5'-bisz-trifluormetilbifenil-4-szulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(bifenil-2-szulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(4'-trifluormetilbifenil-2-szulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2-hidroxi-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(3-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2,5-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(4-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2,3-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2,4-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2,6-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2-klór-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
 6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
 6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

Előnyösek továbbá az említett vegyületek prodrugjai, valamint ezeknek a vegyületeknek vagy prodrugjaiknak a gyógyászatilag elfogadható sói.



Az (I) általános képletű vegyületek közül még inkább előnyöseks a következő vegyületek:

- 6-(2-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(3-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,5-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(4-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,3-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,4-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,6-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2-klór-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
- 6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

Ugyancsak még inkább előnyöseks az előbb említett vegyületek prodrugjai, valamint az említett vegyületek vagy prodrugjaik gyógyászatilag elfogadható sói.

Még az előbb felsorolt vegyületeknél is előnyöseks a következő (I) általános képletű vegyületek, valamint prodrugjaik, továbbá ezeknek a vegyületeknek vagy prodrugjaiknak a gyógyászatilag elfogadható sói:

- 6-(2-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(3-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,5-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,3-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,4-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;



- 6 -

6-(2,6-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2-klór-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

A leginkább előnyösek a következőkben felsorolt (I) általános képletű vegyületek, valamint prodrugjaik, továbbá ezeknek a vegyületeknek vagy prodrugjaiknak gyógyászatilag elfogadható sói:

6-(2,3-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen a szív, agy, máj, vese, tüdő, bél, vázizomzat, lép, hasnyálmirigy vagy szövetei, retina vagy intesztinális szövetek, előnyösen a szív szövetei kezelésére alkalmasak.

Szakember számára érthető, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, ezek prodrugjai, illetve az (I) általános képletű vegyületek vagy prodrugjaik vagy mindezek gyógyászatilag elfogadható sói aldóz-reduktázt inhibáló mennyiségben kerülnek hasznosításra.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket előnyösen a humán gyógyászatban hasznosítjuk.

A leírásban a továbbiakban a „találmány szerinti vegyületek” kifejezés alatt az (I) általános képletű vegyületeket, ezek prodrugjait, valamint az (I) általános képletű vegyületek és prodrugjaik gyógyászatilag elfogadható sóit értjük.

A következőkben az „(C1-Ct)alkilcsoport” kifejezés alatt - amennyiben a „t” egynél nagyobb számra utal - telített egyértékű, egyenes vagy elágazó láncú alifás szénhidrogén-csoportokat értünk, amelyek 1 és t közötti számú szénatomot tartalmaznak.



A „gyógyászatiilag elfogadható só” kifejezés alatt a találmány szerinti vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóit - beleértve a gyógyászatiilag elfogadható kationos sókat - értjük. A „gyógyászatiilag elfogadható kationos sók” kifejezés alatt - korlátozó jelleg nélkül - alkálifémsókat (például nátrium- és káliumsókat), alkáliföldfémsókat (például kalcium- és magnéziumsókat), alumíniumsókat, ammóniumsókat és szerves aminokkal, például benzatinnal (N,N'-dibenziletiléndiamin), kolinnal, etanolaminnal, dietanolaminnal, trietanolaminnal, etiléndiaminnal, megluminnal (N-metilglukamin), benetaminnal (N-benzilfenetilamin), etanolaminnal, dietilaminnal, piperazinnal, trietanolaminnal (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propándiol) és prokainnal alkotott sókat értünk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói egyszerűen előállíthatók úgy, hogy a szabad savas formát egy alkalmas bázissal - ezt rendszerint 1 ekvivalensnyi mennyiségben véve - reagáltatjuk ko-oldószerben. Előnyös ko-oldószerként megemlíthetjük a dietilétert, diglyme-t és acetont. Előnyös bázisként megemlíthetjük a nátriumhidroxidot, nátriummetilátot, nátriumetilátot, nátriumhidridet, káliummetilátot, magnéziumhidroxidot, kalciumhidroxidot, benzatint, kolint, etanolamint, dietanolamint, piperazint és trietanolamint. A só elkülöníthető szárazra párlás útján vagy egy olyan oldószer adagolása útján, amelyben a só nem oldódik.

Számos esetben a sók előállíthatók úgy, hogy a sav oldatát összekeverjük az adott kation előállítani kívánt sójától eltérő só (így például nátrium- vagy káliumetilhexanoát vagy magnéziumoleát) oldatával, az előbbieken már említett ko-oldószerrel alkalmazva, amikor az előállítani kívánt kationos só kicsapódik vagy más módon elkülöníthető koncentráció útján.

A „prodrug” kifejezés alatt olyan vegyületet értünk, amely *in vivo* a konkrét esetben említett gyógyászati aktivitással rendelkező vegyületté alakul. Ilyen vegyületek közé tartoznak az (I) általános képletű vegyületek

N-alkil-származékai, valamint az (I) általános képletű alkoxi-származékoknak megfelelő tautomer vegyületek.

Szakember számára érthető, hogy a találmány szerinti vegyületek többféle tautomer formában lehetnek. Az összes ilyen tautomer formát a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük. Így például az (I) általános képletű vegyületek karbonil-molekularészének összes lehetséges tautomer formáját a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük, ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek összes enol-keto-formáját. Szakember számára az is érthető, hogy a találmány szerinti vegyületek különböző diasztereoizomer és enantiomer formákban lehetnek. Az összes lehetséges diasztereoizomer és enantiomer formát, valamint ezek racém elegyeit a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

Szakember számára érthető továbbá, hogy az (I) általános képletű vegyületek lehetnek kristályos formában, például hidrátok formájában, amikor a kristályszerkezeten belül vízmolekulák találhatók, továbbá szolvátok formájában, amikor oldószer-molekulák találhatók a kristályokban. Az összes ilyen hidrátot és szolvátot a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

A találmány oltalmi köre kiterjed továbbá izotópokkal jelzett vegyületekre, amelyek azonosak az (I) általános képletű vegyületekkel, azonban bennük egy vagy több atomot a természetben rendszerint megtalálható atom tömegétől eltérő tömegű vagy tömegszámú atom helyettesít. A találmány szerinti vegyületek esetében szóba jövő izotópokra megemlíthetjük a hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, kén, fluor és klór izotópjait, így például a következő izotópokat: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl . A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük tehát az olyan találmány szerinti vegyületeket, ezek prodrugjait, valamint az ilyen vegyületek vagy prodrugjaik gyógyászatiilag elfogadható sóit, ame-

lyek az említett izotópokat és/vagy más atomok más izotópjait tartalmazák. Bizonyos találmány szerinti, izotóppal jelzett vegyületek, például radioaktív izotópokat, így például ^3H és ^{14}C izotópokat tartalmazó vegyületek felhasználhatók a hatóanyag és/vagy szubsztrátum szöveteloszlási vizsgálatára. Különösen előnyösek a tríciumozott, azaz ^3H izotópot, illetve 14-es szénizotópot, azaz ^{14}C izotópot tartalmazó vegyületek ezek előállíthatóságának és detektálhatóságának egyszerűségére tekintettel. Továbbá nehezebb izotópokkal, például deutériummal, azaz ^2H izotóppal végzett szubsztitúció bizonyos terápiás előnyökkel járhat együtt, amelyek a nagyobb metabolikus stabilitásból adódnak, azaz például a megnövekedett *in vivo* felezési időkből vagy csökkenthető dózisból, így ezek a vegyületek egyes esetekben előnyösek lehetnek. Izotóppal jelzett (I) általános képletű vegyületek és prodrugjaik rendszerint előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő reakcióvázlatokban és/vagy példákban leírt módon úgy, hogy izotóppal nem jelzett reagenseket értelemszerűen könnyen előállítható izotóppal jelzett reagensekkel helyettesítjük.

Miként említettük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek inhibítálják az aldóz-reduktázt, amely a glükóz szorbittá történő bio-konverzióját katalizáló enzim. Miként az az A. reakcióvázlatból látható, a glükóz szorbittá redukálódik aldóz-reduktáz hatására, majd a szorbit fruktózzá oxidálódik szorbit-dehidrogenáz hatására. A szorbit fruktózzá történő átalakulásakor az NAD^+ (nikotinamid-anedin dinukleotid) elfogy. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek tartalékolják az NAD^+ vegyületet azáltal, hogy csökkentik a fruktózzá történő átalakulás céljából rendelkezésre álló szorbit mennyiségét.

Ha egy szövethez eljutó oxigéntartalmú vér mennyisége csökken vagy akár a véráram megszakításra kerül (ischémia), akkor az oxigénhiányos szövet sejtjei képesek energiájukat anaerob módon glükózból pótolni

a glükolízis biológiai útján. A glükolízishez szükség van az NAD⁺ rendelkezésre állására.

Bár nem kívánjuk magunkat semmiféle konkrét elmélethez vagy mechanizmushoz kötni, feltételezzük, hogy aldóz-reduktáz inhibitorok használatával a NAD⁺ tartalékolása útján lehetővé válik fokozni vagy meghosszabbítani az ischémiás szövet azon képességét, hogy glükolízist hajt végre, azaz energiát termel oxigén távollétében, miáltal lehetővé válik az adott szövetben a sejtek túlélésének fokozása és meghosszabbítása. Tekintettel arra, hogy az aldóz-reduktáz inhibitálása késlelteti a szövetben az NAD⁺ elfogyását, egy aldóz-reduktáz inhibitor hatékony antiischémiás ágens.

Általában a találmány szerinti vegyületek előállíthatók a szakirodalomból hasonló típusú vegyületek előállítására jól ismert módszerekkel analóg módon, különösen a következőkben ismertetésre kerülő módszerekkel. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas egyes módszereket a következőkben reakcióvázlatokra hivatkozással fogjuk ismertetni. További módszerek kerülnek ismertetésre a példákban.

Az 1. reakcióvázlat értelmében az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (1-1) általános képletű diklórpíridazin-származékot vagy (1-2) általános képletű klórpíridazinon-származékot valamely Y-X-SO₂H általános képletű vegyület bázikus sójával, például alkálifémsójjal, így például valamely (1-3) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Az 1. reakcióvázlatban R¹, R², X és Y jelentése a korábban megadott. A reagáltatást vízben vagy víz és egy vízzel elegyedő oldószer, például dioxán vagy tetrahydrofuran elegyében hajthatjuk végre. A reagáltatást rendszerint a környezet hőmérséklete és körülbelül 80 °C közötti hőmérsékleten, rendszerint az alkalmazott oldószer forráspontján hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon is. A 2. reakcióvázlat 1. lépésében valamely (2-1) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , X és Y jelentése a korábban megadott, míg Z jelentése klóratom, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, O-Ph vagy O-CH₂-Ph csoport, és az utóbbi két csoportban Ph olyan fenilcsoport, amely adott esetben mono- vagy biszubsztituált klór- vagy brómatommal vagy metilcsoporttal - valamely (2-2) általános képletű vegyülettel - ebben a képletben X és Y jelentése a korábban megadott - reagáltatunk, amikor egy (2-3) általános képletű szulfenil-származékot kapunk.

Az 1. lépés egy végrehajtási módja értelmében valamely (2-1) általános képletű vegyületet valamely (2-2) általános képletű tiol alkálifémsójjal reagáltatunk. Az alkálifémsó úgy állítható elő, hogy valamely (2-2) általános képletű tiolt egy, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkálifémalkoholáttal reagáltatunk 1-6 szénatomos alkoholban. Előnyösen olyan 1-6 szénatomos alkoholátot és 1-6 szénatomos alkoholt használunk, amelyek megfelelnek a (2-1) általános képletű vegyület Z helyettesítőjének. Így például ha Z jelentése metoxicsoport, akkor alkoholátként előnyösen egy alkálifémtilátot, különösen előnyösen nátriumtilátot, illetve 1-6 szénatomos alkoholként előnyösen metanolt használunk. Kálium-terc-butilátot hasznosíthatunk az alkanolok és Z bármely kombinációja esetén. Előnyös fémalkoholátok a nátriumtilát és nátriumtilát. A (2-2) általános képletű vegyület alkálifémsójának előállítására szolgáló reakció esetében a fölös alkoholt elpárologtatjuk, majd a kapott alkálifémsót egy éjszakán át aromás szénhidrogénben mint oldószerben, előnyösen toluolban a megfelelő (2-1) általános képletű vegyülettel visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, amikor az előállítani kívánt (2-3) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az 1. lépés végrehajtására szolgáló egy további módszer értelmében a (2-3) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő



(2-1) általános képletű vegyületet egy (2-2) általános képletű vegyülettel N,N-dimetilformamidban reagáltatunk nátrium- vagy káliumkarbonát jelenlétében. A reagáltatást előnyösen a környezet hőmérsékletén, illetve 60 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az 1. lépés végrehajtására szolgáló egy további módszer értelmében egy, Z helyén 1-6 szénatomos alkoxicsoprotot hordozó (2-1) általános képletű vegyületet egy megfelelő (2-2) általános képletű vegyülettel vagy egy poláros, nem-vizes oldószerben (például acetonitrilben) vagy egy éter-típusú oldószerben (így például diglyme-ben, tetrahidrofuránban vagy dimetilformamidban) reagáltatunk egy alkálifém- vagy alkáliföldfémhidrid, előnyösen nátriumhidrid vagy káliumhidrid jelenlétében. Oldószerként előnyösen dimetilformamidot használunk.

A 2. reakcióvázlat szerinti kiindulási vegyületek, azaz a Z helyén 1-6 szénatomos alkoxicsoprotot, O-Ph vagy O-CH₂-Ph csoportot - miként említettük, Ph jelentése olyan fenilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált klór- vagy brómatommal vagy metilcsoporttal - hordozó (2-1) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (1-1) általános képletű vegyületet egy 1-6 szénatomos alkanol, HO-Ph vagy HO-CH₂-Ph nátriumsójával reagáltatunk. Ezek a nátriumsók úgy állíthatók elő úgy, hogy valamely 1-6 szénatomos alkanolt, HO-Ph vagy HO-CH₂-Ph vegyületet fémnátriummal reagáltatunk körülbelül 0 °C és körülbelül 50 °C körüli hőmérsékleten. Az oxid előállítható továbbá úgy is, hogy valamely 1-6 szénatomos alkanolt, HO-Ph vagy HO-CH₂-Ph vegyületet nátriumhidriddel reagáltatunk, adott esetben egy, a reaktánsokkal szemben közömbös oldószer, előnyösen benzol, toluol, tetrahidrofurán vagy dietiléter jelenlétében körülbelül 0 °C és körülbelül szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

A 2. reakcióvázlat 2. lépésében valamely (2-3) általános képletű vegyületet oxidálunk egy megfelelő (2-4) általános képletű szulfonilvegyü-

letté. Az oxidálást végrehajthatjuk például 30 %-os hidrogénperoxiddal adott esetben hangyasav, ecetsav vagy egy persav, például m-klórperbenzoesav (MCPBA) jelenlétében egy halogénezett oldószerben, például diklórmetánban. A reagáltatást előnyösen a környezet nyomásán körülbelül 20 °C és körülbelül 40 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, a reakcióidő körülbelül 3-6 óra. A reakciót követni szükséges gondosan abból a célból, hogy megakadályozzuk a nitrogénatomok N-oxidokká történő túloxidálódását. Az esetleg képződő N-oxidok átalakíthatók redukált piridazin-származékokká úgy, hogy az N-oxidot trietilfoszfittal, nátrium-szulfittal vagy káliumfoszfittal reagáltatjuk előnyösen 100 °C körüli hőmérsékleten mintegy 4 órás reakcióidővel.

A 2. reakcióvázlat 3. lépésében egy kapott (2-4) általános képletű vegyületet hidrolizálunk egy ásványi savval, például tömény sósavval oldószer alkalmazása nélkül vagy egy éter-típusú oldószerben, például dioxánban, amikor a megfelelő (I) általános képletű célvegyületet kapjuk. A 3. lépés szerinti reagáltatást előnyösen a környezet hőmérsékletén az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre.

A 3. reakcióvázlatban az (I) általános képletű vegyületek előállítására egy még további eljárást ismertetünk. A 3. reakcióvázlat 1. lépésében valamely (1-2) általános képletű klórpíridazinon-származékot valamely (2-2) általános képletű tiol-származékkal reagáltatunk, amikor egy (3-1) általános képletű szulfinilpiridazinon-származékot kapunk. A reagáltatást előnyösen egy bázis vagy egy alkálifémalkoholát, például kálium-terc-butilát jelenlétében a reagensekkel szemben közömbös poláris oldószerben, például dimetilformamidban vagy acetonitrilben szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Egy így kapott (3-1) általános képletű vegyületet ezután a 2. lépésben hidrogénperoxiddal oxidálunk, adott esetben ecetsav vagy egy persav, előnyösen m-klórperbenzoesav

(MCPBA) jelenlétében egy halogénezett szénhidrogénben, például diklórmetánban, amikor egy (I) általános képletű célvegyületet kapunk.

Az X helyén CHR^4 általános képletű csoportot - ebben a képletben R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport - hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon. A 4. reakcióvázlat 1. lépésében egy, Z helyén klóratomot, az alkilrészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthat, O-Ph^1 vagy $\text{O-CH}_2\text{-Ph}^1$ általános képletű csoportot - az utóbbi két képletben Ph^1 jelentése adott esetben klór- vagy brómatommal vagy metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport - hordozó (4-1) általános képletű vegyületet valamely Y-X-L általános képletű vegyülettel - ebben a képletben L jelentése kilépő csoport, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom vagy $\text{OSO}_2\text{-CH}_3$, $\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ vagy OSO_2Ph^2 általános képletű csoport, és az utóbbiban Ph^2 jelentése bróm- vagy klóratommal vagy metoxicsoporthat adott esetben monoszubsztituált fenilcsoport - reagáltatunk egy bázis, előnyösen nátriumkarbonát, káliumkarbonát vagy nátriumhidrid jelenlétében, amikor egy (2-3) általános képletű vegyületet kapunk. Ha a bázis nátriumkarbonát vagy káliumkarbonát, akkor a reagáltatáshoz oldószerként előnyösen acetont használunk. Ha viszont bázisként nátriumhidridet használunk, akkor oldószerként dimetilformamidot vagy acetonitrilt hasznosítunk. A reagáltatást előnyösen a környezet nyomásán, szobahőmérséklet és $100\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A 2. és 3. lépések analóg módon hajthatók végre a 2. reakcióvázlatnál ismertetett 2. és 3. lépésekkel.

Az X és Y helyén együttesen $\text{-CH}_2\text{C(O)Ar}$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy az 1. lépésben valamely (4-1) általános képletű vegyületet valamely $\text{LCH}_2\text{C(O)Ar}$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amikor egy megfelelő (2-3) általános képletű vegyületet kapunk. A reagáltatást egy bázis, előnyösen káliumkarbonát vagy nátrium-

karbonát jelenlétében a reagensekkel szemben közömbös oldószerben, például dimetilformamidban hajtjuk végre, előnyösen szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten. A 4. reakcióvázlat 2. és 3. lépéseit itt is a 2. reakcióvázlat 2. és 3. lépéseivel analóg módon hajtjuk végre.

Az X és Y helyén együttesen $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)Ar}$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely, X és Y helyén együttesen $-\text{CH}_2\text{C(O)Ar}$ általános képletű vegyületet hordozó (I) általános képletű vegyületet nátriumbórhidriddel reagáltatunk alkohol típusú oldószerben, például metanolban, etanolban vagy izopropanolban előnyösen 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten a környezet nyomásán.

Az X helyén NR^3 általános képletű csoportot - ebben a képletben R^3 jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport - hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (5-3) általános képletű vegyületek előállíthatók az 5. reakcióvázlatban bemutatott módon. Az 5. reakcióvázlat 1. lépésében valamely (2-1) általános képletű vegyületet - ebben a képletben Z jelentése klóratom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, O-Ph vagy O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$ általános képletű csoport, és az utóbbi két csoportban Ph jelentése klór- vagy brómatommal vagy metilcsoporttal adott esetben mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport - tiokarbamiddal reagáltatunk keton típusú oldószerben, például előnyösen acetonban, etilmetilketonban vagy izobutylketonban, amikor egy megfelelő (4-1) általános képletű vegyületet kapunk. Az 1. lépést a környezet nyomásán, az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre. A (2-1) általános képletű vegyületek egyébként a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

Az 5. reakcióvázlat 2. lépésében egy megfelelő (5-1) általános képletű vegyületet állítunk elő a J. Heterocyclic Chem., 35, 429-436 81998) szakirodalmi helyen ismertetett módon. Az (5-1) általános képletű vegyü-

letek különösen előnyösen hasznosíthatók mint köztitermékek az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

Az 5. reakcióvázlat 3. lépésében egy (5-2) általános képletű vegyületet állítunk elő úgy, hogy egy megfelelő (5-1) általános képletű vegyületet főlegben vett $HM(R^3)-Y$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, adott esetben egy, a reaktánsokkal szemben közömbös szerves bázis jelenlétében, előnyösen trimetilamin, trietilamin és dimetilizopropilamon közül megválasztott trialkilamin, még előnyösebben trietilamin jelenlétében. A reagáltatást adott esetben egy, a reaktánsokkal szemben közömbös oldószerben, például egy éterben, halogénezett szénhidrogénben vagy aromás szénhidrogénben, előnyösen dietiléterben, izopropiléterben, tetrahydrofuranban, diglyme-ben, kloroformban, metiléndikloridban, benzolban vagy toluolban hajtjuk végre. A 3. lépés szerinti reagáltatást előnyösen szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az 5. reakcióvázlat 4. lépésében egy (5-3) általános képletű vegyületet állítunk elő egy megfelelő (5-2) általános képletű vegyületnek egy ásványi savval, például tömény sósavval végzett hidrolizálása útján, az ásványi savat önmagában vagy egy éter típusú oldószerrel, például dioxánal kombinációban használva. A reagáltatást szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az X helyén kovalens kötést és Y helyén hidroxilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő, Y helyén 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet egy dezalkilezőszerrel, például alumíniumkloriddal, alumíniumbromiddal vagy bórtrifluoriddal reagáltatunk. Ha dezalkilezőszerként alumíniumkloridot vagy alumíniumbromidot használunk, akkor a reagáltatást előnyösen bármiféle oldószer használata nélkül hajtjuk vég-

re. Ha dezalkilezőszerként bórtrifluoridot használunk, akkor előnyösen oldószerként egy halogénezett szénhidrogént, különösen előnyösen metilénkloridot vagy etilénkloridot használunk. A reagáltatást a környezet nyomásán, -60 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az X helyén kovalens kötést és Y helyén adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy először egy, X helyén kovalens kötést, Z helyén 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprotot és Y helyén bróm- vagy jódatommal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot hordozó (2-4) általános képletű vegyületet egy megfelelően szubsztituált fenil- vagy naftilbórsav-származékkal reagáltatunk palládiumkatalizátor, például $\text{Pd}[(\text{P})\text{Ph}_3]_4$ jelenlétében, illetve káliumkarbonát vagy nátriumkarbonát jelenlétében. A reagáltatást előnyösen egy aromás szénhidrogénben, például toluolban vagy egy 1-6 szénatomos alkoholban, előnyösen etanolban hajtjuk végre a környezet nyomásán szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleten. Az 1. lépésben kapott terméket ezután hidrolizáljuk egy ásványi savval, előnyösen sósavval, ezt önmagában vagy egy éter típusú oldószerrel, előnyösen dioxánnal kombinálva. Így egy olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben Y jelentése adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport.

Miként ezt az infarktusos szívizomzat csökkenése jelzi, a szív védelme kiváltható farmakológiailag adenzin receptor agonistákat alkalmazva izolált, ellentétes irányban elárasztott nyúl-szíveken mint a miokardiális ischémiás előkondicionálás *in vitro* modelljén [Liu és munkatársai: *Cardiovasc. Res.*, 28, 1057-1061 (1994)]. Az alábbiakban ismertetésre kerülő *in vitro* teszt azt demonstrálja, hogy a kísérleti vegyület, azaz a találmány szerinti vegyületek valamelyike farmakológiailag kiválthat szív védelmet, azaz csökkenti a miokardiális infarktus méretét, ha izolált nyúl-

szívbe beadásra kerül. A kísérleti vegyület hatásait összehasonlítjuk ischémiás előkondicionálással és az A1/A3 adenzin-agonistaként ismert 2-(4-aminofenil)etiladenozinnal (APNEA), amely ismert módon farmakológiaiailag képes szív védelmét kiváltani izolált nyúl-szívben [Liu és munkatársai: Cardiovasc. Res., 28, 1057-1061 (1994)]. A pontos metodológiát a következőkben ismertetjük.

Az ezekben a kísérletekben hasznosított kísérleti protokoll szorosan követi a Liu és munkatársai által az előbb említett szakirodalmi publikációban ismertetetteket. 3-4 kg tömegű hím új-zélandi fehér nyulakat 30 mg/kg dózisban intravénásan beadott nátriumpentobarbitállal elaltatunk, majd miután mély alvást sikerült elérni (ez a szempillantásos reflex távollétével határozható meg), az állatot intubáljuk, majd pozitív nyomású ventilátort használva 100 %-os oxigénnel ventiláljuk. Baloldali mellkasfelmetészt végzünk, a szívet feltárjuk és 2-0 jelölésű selyemfonállal a baloldali elől lévő, de lefelé haladó koszorúeri artériát szorosan elköttjük, körülbelül a szívcsúcs irányában lévő távolság kétharmadánál. A szívet eltávolítjuk a mellkasból, majd gyorsan, 30 másodpercen belül rögzítjük Langendorff-berendezésben. A szívet ellentétes irányban átöblítjük az aortán át nem keringtető jelleggel módosított Krebs-oldattal (nátriumkloridra 118,5 mM, káliumkloridra 4,7 mM, magnéziumsulfátra 1,2 mM, káliumdihidrogénfoszfátra 1,2 mM, nátriumhidrogénkarbonátra 24,8 mM, kalciumkloridra 2,5 mM és glükózzra 10 mM) 80 mmHg állandó nyomáson és 37 °C hőmérsékleten. A perfúzióhoz használt oldat pH-értékét 7,4 és 7,5 között tartjuk 95 térfogat% oxigéngáz és 5 térfogat% széndioxidgáz keverékének átbuborékolatása útján. A szívhőmérsékletet szigorúan ellenőrizzük úgy, hogy a fiziológiai oldatot tároló tartályokat melegítjük, illetve vízfűtéses köpenyt helyezünk el mind a perfúzióhoz használt cső, mind az izolált szív körül. A szívfrekvenciát és a baloldali ventrikuláris nyomásokat latex-gömbbel határozzuk meg, amelyet a baloldali szívkamrába illesztünk be



és rozsdamentes acélcsővel összekapcsoljuk egy nyomásátvivő berendezéssel. Az intraventrikuláris gömböt felfújjuk, hogy 80-100 mmHg szisztolés nyomást, illetve 10 mmHg vagy ennél kisebb diasztolés nyomást biztosítsunk. A koszorúéren átfolyó folyadék teljes mennyiségét folyamatosan rögzítjük in-line mérőberendezést használva, amelyet a szív tömegére normalizálunk.

30 percet biztosítunk a szív egyensúlyi állapotba hozására, mely idő elteltével a szív vonatkozásában stabil baloldali szívkamra-nyomások kell, hogy beálljanak a fentiekben említett paramétereken belül. Ha a szívfrekvencia percenkénti 180 ütés alá esik, a helyi ischémia 30 perces időszakát megelőzően bármely pillanatban, akkor a szívet ingereljük percenkénti körülbelül 200 ütéssel a kísérlet hátralévő részében. Az ischémias előkondicionálást a szív perfúziójának, azaz átáramoltásának 5 percre történő teljes megszüntetésével (globális ischémia), majd 10 percen át történő újraátáramoltásával váltjuk ki. A globális ischémiát, illetve az újraátáramoltatást még egyszer megismételjük, majd 30 perces helyi ischémiát biztosítunk. A helyi ischémiát úgy váltjuk ki, hogy a koszorúéri artéria elágazás körüli elkötetést szorosabbra húzzuk. 30 percen át tartó helyi ischémiát követően az elkötetést kiengedjük, majd a szívet további 120 percen át újraátáramoltatásnak vetjük alá.

A szív farmakológiai védelmét a kísérleti vegyületek előre meghatározott koncentrációban infúzió útján történő beadásával váltjuk ki, a 30 percen át tartó helyi ischémiát megelőzően 30 perccel megkezdve az infúzió beadását és folytatva egészen a 120 percen át tartó újraátáramoltatásos időszak végéig. A kísérleti vegyületekkel kezelt szíveket nem vetjük alá az ischémias előkondicionálás említett két időszakának. A referenciavegyületként használt APNEA-t 500 nM dózisban perfúzió útján juttatjuk olyan szívekbe, amelyeket nem kezelünk kísérleti vegyületekkel, éspedig 5 percen át a 30 perces helyi ischémiát megelőző időszak utolsó 10 percében.

A 120 perces újraátáramoltatási periódus végén a koszorúéri artéria elkötését ismét megszorítjuk, majd a szíven át 1-10 μm szemcseméretű fluoreszcens cink-kadmium-szulfát részecskék 0,5 %-os szuszpenzióját áramoltatjuk át; ez a szuszpenzió a szívizomzat teljes mennyiségét megfesti, kivéve azokat a területeket, amelyek esetében infarktus kifejlődésének veszély áll fenn (veszélyben lévő területek). A szívet eltávolítjuk a Langendorff-berendezésből, szárazra töröljük, tömegét megmérjük, alumíniumfóliába csavarjuk és egy éjszakán át $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tároljuk. A következő napon a szívet 2 mm-es átlós szeletekre vágjuk a szívcsúcstól kiindulva a koszorúéri artéria elkötéséig. A szeleteket ezután megfestjük 1 %-os trifeniltetrazóliumklorid-oldattal (TTC) foszfáttal puffertolt sóoldatban 20 percen át $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. Tekintettel arra, hogy a TTC az élő szövettel (amely NAD-függő dehidrogenázokat tartalmaz) reagál, ez a festék képes megkülönböztetni az élő (vörösre festett) szöveteket és az elhalt szöveteket (meg nem festett infarktusos szövetek). Az infarktusos területet (nincs megfestve) és a veszélyben lévő területeket (nincsenek fluoreszcens részecskék) kiszámítjuk a baloldali szívkamra mindegyik szelete esetében előre kalibrált imázs-elemzőt használva. A különböző szívek között a veszélyben lévő területek ischémiás sérüléseinek különbségét normalizálандó az adatokat az infarktusos terület és a veszélyben lévő terület arányaként (angolszász rövidítéssel: IA/AAR %) adjuk meg.

Emlősök szöveteinek ischémiás károsodástól való megvédése vonatkozásában a találmány szerinti vegyületek mint gyógyászati hatóanyagok aktivitását demonstrálhatjuk továbbá úgy, hogy meghatározzuk a találmány szerinti vegyületek aldóz-reduktázt inhibáló aktivitását a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel, például Mylari, B. L. és munkatársai által a *J. Med. Chem.*, **34**, 108-122 (1991) szakirodalmi helyen ismertetett módon, illetve a későbbiekben a 20. példában ismertetett módon. Egy szövetben az aldóz-reduktáz inhibitorok aktivitása meghatároz-

ható úgy, hogy mérjük az aldóz-reduktáz inhibitornak azt a mennyiségét, amelyre szükség van a szövetben a szorbit-szint vagy a fruktóz-szint csökkentésére azáltal, hogy az aldóz-reduktáz inhibálásának következtében a fruktóznak szorbitból való képződése inhibálásra kerül.

Gyógyászati felhasználás során a találmány szerinti vegyületeket olyan megfelelő dózisban adjuk be, amellyel a terápia leginkább előnyösen megvalósítható. Minden egyes beadott dózisban a hatóanyag mennyisége, illetve a dózisok közötti időintervallum függ többek között a konkrét esetben alkalmazott (I) általános képletű vegyülettől, a konkrét esetben alkalmazott gyógyászati készítmény típusától, a kezelt személy jellemzőitől és a kezelendő betegség súlyosságától. Általában a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hatékony dózisa naponta testtömegkg-ra vonatkoztatva mintegy 0,1 mg és mintegy 500 mg közötti, egyszeri vagy többszöri beadása. Szakember számára az is érthető, hogy az említett dózishatároktól eltérő dózisokat is alkalmazhatunk a kezelendő személy állapotától függően. A konkrét esetben alkalmazott dózis minden esetben függ az adott kezelendő beteg jellemzőitől.

Az itt ismertetésre kerülő *in vitro* kísérleti módszerek, illetve *in vivo* protokoll lehetővé teszi a találmány szerinti vegyületek összehasonlítását más ismert vegyületekkel az aktivitások vonatkozásában. Az ilyen összehasonlítások eredményei hasznosak emlősöknél, beleértve az embert, a megfelelő dózisszint meghatározására ischémiától való védelem biztosítása céljából. Az ilyen módszerek lehetővé teszik továbbá a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és más ismert vegyületek aktivitásának összehasonlítását az aldóz-reduktáz inhibálása vonatkozásában, illetve az ilyen összehasonlítások eredményei lehetővé teszik az említett inhibáló hatás eléréséhez szükséges dózisok meghatározását.

A találmány szerinti vegyületek bármely ismert módon beadhatók attól függően, hogy adott esetben milyen szövetről van szó, azaz például

idegszövetről, vese-szövetről, szemlencse-szövetről, retináról és/vagy szivizomzatról. A találmány szerinti vegyületek beadhatók a legkülönbözőbb módon, például orálisan, intraduodenálisan vagy parenterálisan (így például intravénásan, rektálisan, szubkután vagy inhalálás útján), illetve beadhatók egyetlen dózisban (például naponta egyszer) vagy többszörös dózisban vagy folyamatosan infúzió útján.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók önmagukban vagy gyógyászatiilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal alkotott gyógyászati készítmények formájában, egyszeres vagy többszörös dózisban. A gyógyászatiilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok közé tartoznak közömbös szilárd halmazállapotú hígítóanyagok vagy töltőanyagok, steril vizes oldatok és különböző szerves oldószerek. Ezek a gyógyászati készítmények előállíthatók a szakirodalomból jól ismert módon valamely találmány szerinti vegyület és gyógyászatiilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok kombinálásával, így például előállíthatunk tablettákat, porokat, gyógycukrokat, szirupokat vagy injekciálható oldatokat. Ezek a gyógyászati készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak olyan ismert segédanyagokat, mint az ízesítőanyagok, kötőanyagok és gyógyszerkészítési segédanyagok. Így például orális beadás céljából a tabletták tartalmazhatnak különböző gyógyszerkészítési segédanyagokat, például nátriumcitrátot, kalciumkarbonátot és/vagy kalciumfoszfátot különböző szétesést elősegítő anyagokkal, például keményítővel, alginssavval és/vagy bizonyos komplex szilikátokkal, illetve kötőanyagokkal, például polivinilpirrolidonnal, szacharózzal, zselatinnal és/vagy agar-agarral együtt. Járulékosan alkalmazhatunk gyakran tabletázási célokra csúsztatókat, például magnéziumsztearátot, nátriumlaurilsulfátot és talkumot. Hasonló típusú szilárd kombinációk alkalmazhatók töltőanyagként lágy és kemény töltött zselatinkapszulák előállítására. E célra előnyös anyagként megemlíthetjük a laktózt vagy tejcukrot és nagy

molekulatömegű polietilénlikolokat. Ha orális beadás céljából vizes szuszpenziókat vagy elixíreket kívánunk előállítani, akkor a hatóanyagot kombinálhatjuk különböző édesítő- vagy ízesítőszerekkel, színezékekkel vagy festékekkel és kívánt esetben emulgeáló- vagy szuszpendálószerekkel, hígítóanyagokkal, így például vízzel, etanollal, propilénlikollal, glicerinrel és/vagy ezek kombinációival együtt.

Parenterális beadás céljából a találmány szerinti vegyületek elkészíthetők szézámolajjal vagy földimogyoróolajjal, vizes propilénlikollal vagy steril vízzel alkotott oldatok formájában. Az ilyen vizes oldatokat célszerűen pufferoljuk, illetve a folyékony halmazállapotú hígítóanyagot először izotóniásra beállítjuk elegendő mennyiségű fiziológiás sóttal vagy glükózt használva. Ezek a vizes oldatok különösen előnyösen alkalmazhatók intravénás, intramuszkuláris, szubkután vagy intramedulláris (azaz csontvelőbe történő adagolással) módon. Alkalmazhatunk helyi, azaz topikális kezelést is például akkor, amikor a beteg gasztrointesztinális rendelleneségektől szenved, vagy pedig akkor, amikor a medikációt leginkább a szerv vagy szövet felületén tartja előnyösnek az orvos.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények bukkális beadás esetén hagyományos módon előállított tabletták vagy gyögcukrok formájában hasznosíthatók.

Intranazális beadás vagy inhalálással történő beadás esetén a találmány szerinti vegyületek elkészíthetők olyan oldatok vagy szuszpenziók formájában, amelyek adagolhatók nyomás alatti szórófejjel felszerelt tartályokból vagy olyan aeroszolos permetként készíthetők el, amelyek nyomás alatti tartályból vagy porlasztóból adagolhatók, e célra egy megfelelő hajtógázt, így például diklórdifluormetánt, triklórfluormetánt, diklórtetrafluoretánt, vagy széndioxidot hasznosítva. Nyomás alatti aeroszólók esetében a dózis nagysága meghatározható elő meghatározott mennyiséget leadni képes szelepet alkalmazva. A nyomás alatti tartály vagy permezető

tartalmazhatja a találmány szerinti vegyület oldatát vagy szuszpenzióját. Inhalálásra vagy belélegzésre alkalmas kapszulák és patronok (például zselatinból készült patronok) előállíthatók úgy, hogy egy vagy több por alakú találmány szerinti vegyületet egy alkalmas por alakú bázissal, például laktózzal vagy keményítővel keverünk össze. Transzdermális, például topikális alkalmazás céljából előállíthatunk vizes vagy részben vizes híg steril oldatokat, jellegzetesen mintegy 0,1 % és mintegy 5 % közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazó oldatokat a korábbiakban említett parenterális alkalmazott oldatokhoz hasonlóan.

A fentiekben említett különböző gyógyászati készítmények előállítására alkalmas módszerek a szakirodalomból jól ismertek, illetve a leírásból megismerhetők. Így például gyógyászati készítmények előállítására alkalmas módszereket ismertetnek a Remington's Pharmaceutical Sciences című kézikönyv 19. kiadásában (megjelent 1995-ben a Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania állam, Amerikai Egyesült Államok, kiadó gondozásában).

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A példákban az olvadáspontokat Thomas-Hoover kapilláris olvadáspontmeghatározó berendezéssel határoztuk meg, a megadott értékek nem korrigált értékek. Az $^1\text{H-NMR}$ -spektrumokat Bruker AM-250 vagy Bruker AM-300 típusú berendezéssel (gyártója a Bruker Co., Billerica, Massachusetts állam, Amerikai Egyesült Államok) vagy Varian XL-300 vagy Varian Unity 400 típusú berendezéssel (gyártójuk a Varian Co., Palo Alto, Kalifornia állam, Amerikai Egyesült Államok) határoztuk meg 23 °C hőmérsékleten 250, 300 vagy 400 MHz értékeknél végezve a méréseket. A kémiai eltolódásokat p.p.m. dimenzióban (δ) adjuk meg a visszamaradt kloroformhoz (7,26 ppm), dimetilszulfoxidhoz (2,49 ppm) vagy metanolhoz (3,30 ppm) mint belső standardhoz képest. A csúcsok alakját a következő betűkkel jellemezzük: s = szingulett; d = dublett; t = triplett; q = kvartett; m

= multipliett; c = komplex; br = széles; app = látszólagos. Alacsony felbontású tömegspektrumokat termospray (TS) körülmények között határoztuk meg Fisons (immáron Micromass) Trio 1000 típusú tömegspektrométert (gyártója a Micromass Inc., Beverly, Massachusetts állam, Amerikai Egyesült Államok) használva kémiai-ionizációs (CI) körülmények között, e célra Hewlett Packard 5989A részecskebombázó tömegspektrométert (Hewlett Packard Co., Palo Alto, Kalifornia állam, Amerikai Egyesült Államok) vagy atmoszférikus nyomáson kémiai ionizációt (APCI) alkalmazva Fisons Platform II spektrofotométerrel.

1. példa

6-(3-Trifluormetilbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

4,44 g 3,6-diklórpíridazin, 6,93 g 3-trifluormetilfenilszulfinsav-nátrium-só, 30 l izopropanol és 1 ml víz keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk, majd lehűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk és a kivált csapadékot elkülönítjük. A csapadékot ezután n-propanollal eldörzsöljük, majd elkülönítjük. Így 2,3 g (25 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

2. példa

6-(2-Fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

A. lépés: 3-(2-Fluorfenilszulfanil)-6-metoxipiridazin

2,56 g 4-fluortiofenol 10 ml dimetilformamiddal készült tiszta oldatához hozzáadunk 3,18 g 3-klór-6-metoxipiridazint, majd szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezután a reakciót leállítjuk 30 ml víz hozzáadása útján, majd 50 ml etilacetáttal extrahálást végzünk. Az így kapott szerves fázist 20-20 ml vízzel kétszer mossuk, majd vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 4,0 g (85 %) mennyiségben a lépés nyers, címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 58-62 °C. Tömegspektrum: M⁺: 236.

B. lépés: 3-(2-Fluorbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin

500 mg 3-(2-fluorfenilszulfanil)-6-metoxipiridazin, 1,04 g 3-klórperbenzosav és 10 ml metilénklorid keverékét szobahőmérsékleten két órán át keverjük, majd metiléndikloriddal hígítjuk. Ezután a metiléndikloridos fázist elválasztjuk, majd először 10 ml telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd 20-20 ml vízzel kétszer mossuk. Ezután a metiléndikloridos fázist vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, elúlszerként etilacetát és hexán 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 290 mg (51 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk fehér színű, szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$: 4,19 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 8,13 (m, 4H).

C. lépés: 6-(2-Fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

200 mg 3-(2-fluorbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin és 2 ml tömény sósavoldat keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk, majd lehűtjük és 20 ml vízzel hígítjuk. Ezután a kapott vizes elegy pH-értékét 40 %-os vizes nátriumhidroxid-oldattal 3-ra beállítjuk, majd 20-20 ml etilacetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 80 mg (45 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 173-176 °C olvadáspontú, fehér színű, szilárd anyagként. $^1\text{H-NMR}$: 7,06 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,02 (m, 2H) és 11,66 (s, 1H).

3. példa

6-(4-Bróm-2-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

A. lépés: 3-(4-Bróm-2-fluorfenilszulfanil)-6-metoxipiridazin

300 mg 2-fluor-4-brómtiofenol, 149 mg 2,6-diklórpiridazin, 400 mg káliumkarbonát és 6 ml aceton keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk, majd az acetont elpárologtatjuk. Az így kapott ma-

radékot feloldjuk 3 ml metanol és 166 mg fémnátrium oldatában, majd a kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk. A metanol elpárologtatása útján a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelyet azonban nem izolálunk, hanem azonnal felhasználunk a következő lépésben.

B. lépés: 3-(4-Bróm-2-fluor-benzolszulfonil)-6-metoxipiridazin

Az A. lépésben kapott vegyületből 400 mg-ot feloldunk 10 ml kloroformban, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 770 mg 3-klórperbenzoesavat. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 90 % hexán és 10 % etilacetát elegyét használva. Így 264 mg mennyiségben (60 %) a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum: M^+ : 346.

C. lépés: 6-(4-Bróm-2-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

260 mg 3-(4-bróm-2-fluorbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin, 5 ml dioxán és 1 ml tömény sósav keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk, majd szárazra pároljuk. A kapott maradékot vízzel eldörzsöljük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük és levegőn szárítjuk. Így 225 mg (90 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja magasabb, mint 220 °C.

NMR: 7,05 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,9 (m, 3H), 13,8 (s, 1H).

4. példa

6-(3-Klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

A. lépés: 3-(3-Klór-fenilszulfanil)-6-metoxipiridazin

218 mg fémnátrium 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 3-klórtiofenolt, majd szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezután a fölös metanolt elpárologtatjuk, majd a száraz maradékhoz hozzáadunk 20 ml toluolt és 1,1 g 3-klór-6-metoxipiridazint. Az így kapott re-

akcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával négy órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 30 ml vízbe öntjük. Az így kapott vizes oldat pH-értékét először 10-re beállítjuk 20 %-os vizes káliumhidroxid-oldattal, majd 20-20 ml etilacetáttal kétszer extrahálást végzünk. A vizes fázist ezután elkülönítjük, majd pH-értékét tömény sósavval 3-ra beállítjuk. Ezután 10-10 ml etilacetáttal háromszor extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, amikor a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum: (M⁺): 253.

B. lépés: 3-(3-Klór-benzolszulfonil)-6-metoxipiridazin

529 mg 3-(3-klórbenilszulfanil)-6-metoxipiridazin, 760 mg 3-klórperbenzoésav és 20 ml kloroform keverékét szobahőmérsékleten két órán át keverjük, majd először 20 ml 5 %-os nátriumtioszulfát-oldattal, majd 30 ml vízzel hígítjuk. A kloroformos fázist ezután elválasztjuk, vízmentes nátriumsulfát fölötte szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A kapott szilárd maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etilacetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 173 mg (29 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum: M⁺: 285.

C. lépés: 6-(3-Klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

148 mg 3-(3-klórbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin, 2 ml dioxán és 0,5 ml tömény sósav keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 10-10 ml etilacetáttal kétszer extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes nátriumsulfát fölötte szárítjuk, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. Így 61 mg (38 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 222-223 °C olvadáspontú, fehér színű, szilárd anyagként.

NMR: 7,11 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,86-8,04 (m, 4H), 13,86 (s, 1H).

A 4A-4N. példák szerinti vegyületek megfelelő kiindulási anyagot



használva a 4. példában ismertetett módszerekkel analóg módon állíthatók elő.

Példa	Vegyület	O.p. (°C)
4A.	6-(4-fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>225
4B.	6-(4-trifluormetilbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>220
4C.	6-(2-brómbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	210-213
4D.	6-(3,4-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	166-168
4E.	6-(4-metoxibenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	111-113
4F.	6-(2-klór-4-fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	205-208
4G.	6-(4-klórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>220
4H.	6-(2-klórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	220-222
4I.	6-(3-brómbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>220
4K.	6-(4-bróm-2-fluorfenilmetánszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>220
4L.	6-(2,6-diklórfenilmetánszulfonil)-2H-piridazin-3-on	219-220
4M.	6-(3-klór-5-metilbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>250
4N.	6-(2-klór-4,6-difluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>250

5. példa

6-(2,4-Diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

A. lépés: *6-(2,4-Diklór-fenilszulfonil)-2H-piridazin-3-on*

1,8 g 2,4-diklórtiofenol 5 ml N,N-dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 1,1 g kálium-terc-butlátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük. 1,31 g 6-klór-2H-piridazin-3-on adagolását követően a reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 20 ml vízbe beöntjük. Az így kapott vizes elegyhez 5 ml 20 %-os káliumhidroxid-oldatot adunk, majd a kapott sötét oldatot 10-10 ml etilacetáttal kétszer extraháljuk. A vizes fázist elválasztjuk, majd pH-értékét tömény sósavval 3-ra beállítjuk. Ezután 10-10 ml etilacetáttal háromszor extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk,

szűrjük és bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 418 mg (15 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR: 6,88 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

B. lépés: 6-(2,4-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

418 mg 6-(2,4-diklórfenilszulfonil)-2H-piridazin-3-on, 3,2 ml perecet-sav és 3,2 ml ecetsav keverékét 80 °C hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 50 ml vízbe öntjük. A kapott fehér színű, szilárd anyagot elkülönítjük, majd szárítjuk. Így 173 mg (37 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 202-203 °C olvadásponttal.

NMR: 7,15 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 13,88 (s, 1H).

Az 5A-5I. példák szerinti vegyületek megfelelő kiindulási anyagokból az 5. példában ismertetett módszerrel analóg módon állíthatók elő.

Példa	Vegyület	O.p.(°C)
5A.	6-(2-klórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	220-222
5B.	6-(2,4-difluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	186-188
5C.	6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on	225-226
5D.	6-(2,4-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	202-203
5E.	6-(2-fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	189-191
5F.	6-(2,3-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	224-225
5G.	6-(2,5-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	229-232
5H.	6-(2,6-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	118-120
5I.	6-(2,3-difluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on	>225

6. példa

6-(2-Hidroxibenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on

100 mg 6-(2-metoxibenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on és 2 g alumíniumtribromid keverékét 100 °C hőmérsékleten két órán át hevítjük, majd lehűtjük és 10 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot 10-10 ml vízzel kétszer mossuk, vízmentes nátriumsulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot izopropiléterrel eldörzsöljük, majd a képződött szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük. Így 58 mg (61 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,0 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (d, 1H).

7. példa

3-(2-Klórbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin-N-oxid

3-(2-Klórbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin, 4,0 g 3-klórperbenzoesav és 30 ml kloroform keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 órán át forraljuk. Az ekkor a reakcióelegyből vett minta tömegspektrométerrel végzett elemzése azt mutatja, hogy teljes konverzió ment végbe a kívánt szulfon-N-oxid előállítására céljából. (M⁺ = 301). A reakcióelegyet lehűtjük, ezt követően pedig egymás után 20 ml 10 %-os nátriumsulfit-oldattal egyszer, 20 ml 10 %-os nátriumkarbonát-oldattal egyszer, végül 20-20 ml vízzel kétszer mossuk. A kloroformos fázist elválasztjuk, vízmentes nátriumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az ekkor kapott nyers szilárd anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 425 mg (38 %) mennyiségben a 148-153 °C olvadáspontú, cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR δ: 4,01 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (m, 1H).

8. példa

3-(2-Klór-4-fluorbenzolszulfonil)-6-metoxi-piridazin-N-oxid

A cím szerinti vegyület a 7. példában ismertetett módszerrel analóg módon állítható elő 60 %-os hozammal, kiindulási anyagként 3-(2-klór-4-fluorfenilszulfonil)-6-metoxipiridazint használva. Olvadáspontja 159-161 °C.

NMR δ 4,01 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,49 (m, 1H).

9. példa

3-(2-Klórbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin

317 mg 7. példa szerinti 3-(2-klórbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin-N-oxid és 3 ml trietfoszfit keverékét 100 °C hőmérsékleten négy órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és vízbe öntjük. Az így kapott vizes elegyet 10-10 ml etilacetáttal kétszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot szárazra pároljuk. Az így kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 143 mg (48 %) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR δ 4,19 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,44 (dd, 2H).

10. példa

3-(2-Klór-4-fluorbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin

A cím szerinti vegyület 48 %-os hozammal a 9. példában ismertetett módszerrel állítható elő 3-(2-klór-4-fluorbenzolszulfonil)-6-metoxipiridazin-N-oxidból. Olvadáspontja 84-87 °C.

11. példa

6-Metoxipiridazin-3-szulfonilfluorid

A. lépés: 6-metoxipiridazin-3-tiol

100 g 3-klór-6-metoxipiridazin, 105 g tiokarbamid és 1,8 l etilmetil-

keton keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk, majd lehűtjük. A kétfázisú elegyből a felülúszó fázist vízbe öntjük, majd a kapott vizes elegyet 100-100 ml 1 M nátriumhidroxid-oldattal négyszer extraháljuk. Az egyesített nátriumhidroxid-oldatos extraktumot 50-50 ml etilacetáttal kétszer mossuk, majd a vizes extraktumot 5 pH-értékre savanyítjuk tömény sósavoldattal. A kapott sárga színű, szilárd anyagot elkülönítjük, majd levegőn szárítjuk. Így 23 g (24 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 198-200 °C.

B. lépés: 6-metoxipiridazin-3-szulfonilfluorid

7,1 g 6-metoxipiridazin-3-tiol, 100 ml metanol, 100 ml víz és 39 g káliumhidrogénfluorid keverékét -10 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd a reakcióelegyen klórgázt buborékolatunk át olyan sebességgel, hogy biztosítható legyen: a reakcióelegy hőmérséklete ne haladja meg a -10 °C értéket. A sárgásfehér reakcióelegyet ezután 50 ml jéghideg vízbe öntjük, majd a képződött fehér színű, szilárd anyagot kiszűrjük és levegőn szárítjuk. Így 7,1 g (74 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 87-88 °C.

12. példa

6-Oxo-1,6-dihidropiridazin-3-szulfonsav-metilfenilamid

A. lépés: 6-metoxipiridazin-3-szulfonsav-metilfenilamid

1,62 mmol (312 mg) 11. példa szerinti 6-metoxipiridazin-3-szulfonilfluorid és 0,26 ml (24,3 mmol) N-metilanilin keverékét 100 °C hőmérsékleten 12 órán át hevítjük, majd lehűtjük. A képződött szilárd maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, amikor 240 mg (53 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk. Tömegspektrum (M⁺): 279.

B. lépés: 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-szulfonsav-metilfenilamid

239 mg 6-metoxipiridazin-3-szulfonsav-metilfenilamid, 4 ml dioxán és 1 ml tömény sósav keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán

át forraljuk, majd szárazra pároljuk. A kapott szilárd anyagot vízzel eldörzsöljük, majd a képződött szilárd anyagot elkülönítjük. Így 171 mg (75 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 157-158 °C.

13. példa

6-Oxo-1,6-dihidropiridazin-3-szulfonsav-izopropilfenilamid

A cím szerinti vegyületet a 12. példában ismertetett módszerrel analóg módon állíthatjuk elő, N-metilanilin helyett N-izopropilanilint használva. Így 20 %-os hozammal a 190-191 °C olvadáspontú, cím szerinti vegyületet kapjuk.

14. példa

6-Oxo-1,6-dihidropiridazin-3-szulfonsav-(3,4-diklór-fenil)metilamid

A cím szerinti vegyületet a 12. példában ismertetett módszerrel analóg módon állíthatjuk elő, N-metilanilin helyett N-metil-3,4-diklóranilint használva. Így 28 %-os hozammal a 207-208 °C olvadáspontú, cím szerinti vegyületet kapjuk.

15. példa

6-(4-Fluorfenilszulfanil)-2H-piridazin-3-on

250 mg, a 2. példa A. lépésében ismertetett módszerrel analóg módon előállított 3-(4-fluorfenilszulfanil)-6-metoxipiridazin és tömény sósav-oldat keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetátot használva. Így 152 mg (65 %) mennyiségben a 99-101 °C olvadáspontú, cím szerinti vegyületet kapjuk.

16. példa

6-(Bifenil-4-szulfonil)-2H-piridazin-3-on

A. lépés: 3-(bifenil-4-szulfonil)-6-metoxipiridazin

157 mg 4-fluor-benzolbórsav, 247 mg 3-(4-fluorbenzolszulfonil)-6-

-metoxipiridizin, 207 mg káliumkarbonát, 87 mg Pd[P(Ph)₃]₄, 4 ml toluol, 2 ml etanol és 1,5 ml víz keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával négy órán át forraljuk, majd lehűtjük és 10 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután szűrjük, majd a képződött szűrletet 20 ml etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk és szűrjük. A szűrletet végül szárazra pároljuk, amikor a lépés címadó vegyületét kapjuk.

NMR δ 4,17 (s, 3H), 7,13 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,17 (m, 3H).

B. lépés: 6-(bifenil-4-szulfonil)-2H-piridazin-3-on

A 2. példa C. lépésében ismertetett módon a fenti A. lépés szerinti vegyületet tömény sósavoldattal kezeljük, amikor a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 219-220 °C.

17. példa

6-Benziloxipiridazin-3-szulfonilfluorid

A. lépés: 3-benziloxi-6-klórpiridazin

75 ml benzilalkohol és 3,1 g fémnátrium keverékét enyhén melegítjük 50 °C hőmérsékletig 30 percen át, amikor a fémnátrium teljes mennyisége feloldódik. Ezután az így kapott oldathoz hozzáadjuk 135 mmol 3,6-diklórpiridazin 75 ml benzilalkohollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 100 °C hőmérsékleten tartjuk 24 órán át. Ezt követően a fölös benzilalkoholt elpárologtatjuk, majd a maradékot 100-100 ml etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és a szűrletet bepároljuk. Így 26,7 g (90 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 77-78 °C.

B. lépés: 6-benziloxipiridazin-3-tiol

4 g 3-benziloxi-6-klórpiridazin 2,8 g tiokarbamid és 75 ml etilmetilketon keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk, majd a fölös etilmetilketont elpárologtatjuk. A maradékot 25 ml 2 M

nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk, majd az így kapott extraktumot 30-30 ml etilacetáttal kétszer mossuk. Ezután a vizes fázis pH-értékét 5-re beállítjuk tömény sósavoldattal. Ezt követően 30-30 ml etilacetáttal kétszer extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 605 mg (15 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 155-157 °C.

C. lépés: 6-benziloxipiridazin-3-szulfonilfluorid

510 mg 6-benziloxipiridazin-3-tiol, 10 ml metanol, 10 ml víz és 1,83 g káliumhidrogénfluorid keverékét -10 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd klórgázt buborékoltatunk át rajta olyan sebességgel, hogy hőmérséklete ne haladja meg a -10 °C-t. A kapott sárgásfehér reakcióelegyet ezután 50 ml jéghideg vízbe öntjük, majd a képződött fehér színű, szilárd anyagot kiszűrjük és levegőn szárítjuk. Így 560 mg (89 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk, amelynek olvadáspontja 85-86 °C.

18. példa

6-[2-(4-Klórfeuil)-2-oxoetánszulfonil]-2H-piridazin-3-on

A. lépés: 1-(4-klórfeuil)-2-(6-metoxipiridazin-3-ilszulfanil)etanon

1,42 g 2-merkaptó-6-metoxipiridazin, 2,33 g (10 mmol) 4-klór- α -brómacetofenon, 2,76 g káliumkarbonát és 15 ml formamid keverékét szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd szűrjük. A maradékot 20-20 ml etilacetáttal kétszer mossuk, majd az egyesített szűrletet 20-20 ml vízzel kétszer mossuk. Az etilacetátos fázist ezután szárítjuk, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. Így 2,85 g (96 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum: (M⁺): 295.

B. lépés: 1-(4-klórfeuil)-2-(6-metoxipiridazin-3-szulfonil)etanon

2,3 g (8,5 mmol) 1-(4-klórfeuil)-2-(6-metoxipiridazin-3-ilszulfanil)etanon, 5,8 g (25 mmol) 3-klórperbenzoesav és 160 ml metilénklorid keveré-

két szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük, majd hozzáadunk 400 ml telített nátriumhidrogénkarbonát-oldatot. Ezután a metilénkloridos fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 2,2 g (79 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk 153-156 °C olvadáspontú, fehér színű, szilárd anyagként.

C. lépés: 6-[2-(4-klórfenil)-2-oxoetánszulfonil]-2H-piridazin-3-on

A B. lépés szerinti vegyületet savas hidrolízissel a 2. példa C. lépésében ismertetett módon a cím szerinti vegyületté alakítjuk. Így 79 %-os hozammal kapjuk a lépés és egyben a példa címadó vegyületét, amelynek olvadáspontja 240 °C-nál nagyobb.

19. példa

6-[2-(4-Klórfenil)-2-hidroxi-etánszulfonil]-2H-piridazin-3-on

312 mg (1,0 mmol), 18. példa szerinti 6-[2-(4-klórfenil)-2-oxoetánszulfonil]-2H-piridazin-3-on 10 ml metanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 55mg (1,5 mmol) nátriumbórhidridet szobahőmérsékleten, majd egy órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot 5 ml 10 %-os sósavoldattal eldörzsöljük. A képződött fehér színű csapadékok kiszűrjük, majd levegőn szárítjuk. Így 218 mg (69 %) mennyiségben a 178-179 °C olvadáspontú, cím szerinti vegyületet kapjuk.

20. példa

Aldóz-reduktáz inhibíciójának meghatározása

A kísérleti vegyületekből oldatokat készítünk úgy, hogy feloldjuk a kísérleti vegyületet 20 µl 20 %-os dimetilszulfid-oldatban, majd 100 mmol koncentrációjú káliumfoszfát-pufferrel (pH-értéke 7,0) különböző hatóanyag-koncentrációkra hígítást végzünk, jellegzetesen a hatóanyag koncentrációja 5 mM és 1 µM közötti. Kontrolloldatként kísérleti vegyületet nem tartalmazó oldatot állítunk elő, azaz csupán 20 µl dimetilszulfidot használunk e célból. Az aldóz-reduktáz aktivitását 96-lyukú lemezben mér-

jük. A szubsztráttal a reakció megindítását megelőzően 10 percen át 24 °C hőmérsékleten előinkubálást végzünk 200 µl olyan 100 mM kálium-foszfát-pufferben (pH-értéke 7,0), amely 125 µM NADPH-t és 12,5 nM humán rekombináns aldóz-reduktázt (a Wako Chemicals, Inc. amerikai egyesült államokbeli cég 547-00581 katalógusszám alatt szállítja) tartalmaz, 25 µl kísérleti vegyületet tartalmazó oldattal együtt. A reakciót 25 µl 20 mM D-gliceraldehid-oldat (szállítója a Sigma cég St. Louisból) adagolása útján indítjuk meg. Az OD₃₄₀ értéke csökkenésének sebességét 15 percen át 24 °C hőmérsékleten követjük az SLT Lab Instruments osztrák cég 340 ATTC Plate Reader megnevezésű berendezésében. A kísérleti vegyület által kiváltott gátlást úgy mérjük, mint az NADPH-oxidáció sebességében bekövetkező %-os csökkenést kísérleti vegyületet nem tartalmazó mintához képest.

Szabadalmi igénypontok:

1. Az (I) általános képletű vegyületek – a képletben
 - R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent;
 - X és Y együttes jelentése CH₂-CH(OH)-Ar vagy CH₂-C(O)-Ar, általános képletű csoport, vagy
 - X jelentése kovalens kötés, NR³ vagy CHR⁴ általános képletű csoport, ahol R³ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig a következő szubsztituensek közül megválasztott szubsztituenssel helyettesített: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy hidroxil-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, S(O)_n-(1-6 szénatomos)alkil- és SO₂-NR⁵R⁶ általános képletű csoport, és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és
 - Y jelentése olyan fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van egy vagy több helyettesítővel, éspedig a következő szubsztituensek közül megválasztott helyettesítővel: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy Ar, hidroxil-, ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, S(O)_n-(1-6 szénatomos)alkil- és SO₂-NR⁵R⁶ általános képletű csoport;
 - Ar jelentése olyan fenil- vagy naftilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, éspedig a következő helyettesítők közül megválasztott szubsztituenssel adott esetben helyettesített: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy ciano-, trifluormetil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, S(O)_n-(1-6 szénatomos)alkil- és SO₂-NR⁵R⁶ általános képletű csoport;
 - n értéke az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2;
 - R⁵ jelentése az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül hidrogén-

atom vagy 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy naftilcsoport; és
 R^6 jelentése az egyes előfordulásoknál egymástól függetlenül 1-6 szén-
 atomos alkil-, fenil- vagy naftilcsoport -
 valamint prodrugjaik és mindezek gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása emlősöknél ischémia következtében fellépő szövetkárosodás kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a hasznosított vegyület a következőkben felsorolt (I) általános képletű vegyületek valamelyike vagy ennek prodrugja vagy ezek valamelyikének gyógyászatilag elfogadható sója:

- 6-(2-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(3-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,3-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,5-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(4-fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(4-klórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2-fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,3-difluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,4-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,4-difluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2,6-diklórbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2-klór-4-fluorbenzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
- 6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
- 6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a hasznosított vegyület a következőkben felsorolt (I) általános képletű vegyületek valamelyike vagy ennek prodrugja vagy ezek valamelyikének gyógyászatilag elfogadható sója:



6-(2-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(3-klór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,3-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,5-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,3-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,4-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,6-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2-klór-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a hasznosított vegyület a következőben felsorolt (I) általános képletű vegyületek valamelyike vagy ennek prodrugja vagy ezek valamelyikének gyógyászatilag elfogadható sója:

6-(2,3-difluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2,4-diklór-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on;
6-(2-bróm-4-fluor-benzolszulfonil)-2H-piridazin-3-on; és
6-(naftalin-1-szulfonil)-2H-piridazin-3-on.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyászati készítmény a szív, agy, máj, vese tüdő, bél, vázizomzat, lép, hasnyálmirigy vagy retina szövetei vagy intesztinális szövetek kezelésére alkalmas.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyászati készítmény a szív szövetei kezelésére alkalmas.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyületek valamelyike vagy ennek prodrugja vagy ezek valamelyikének gyógyászatilag elfogadható sója aldóz-reduktázt inhibáló mennyiségben kerül hasznosításra.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyászati készítmény a humán gyógyászatban használt készítmény.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyászati készítmény a szív szövetei kezelésére alkalmas, a humán gyógyászatban használt készítmény, és az (I) általános képletű vegyületek valamelyike vagy ennek prodrugja vagy ezek valamelyikének gyógyászatilag elfogadható sója aldóz-reduktázt inhibáló mennyiségben kerül hasznosításra.

3 október 2002-10-31
JK

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

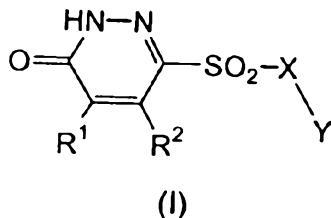
P 0 2 0 1 7 3 8

36277

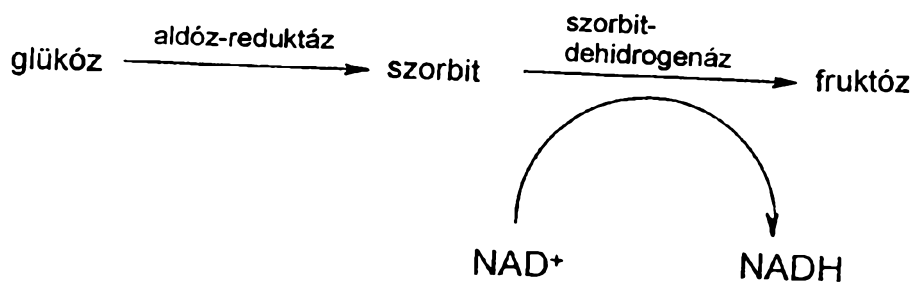
A2

1/3

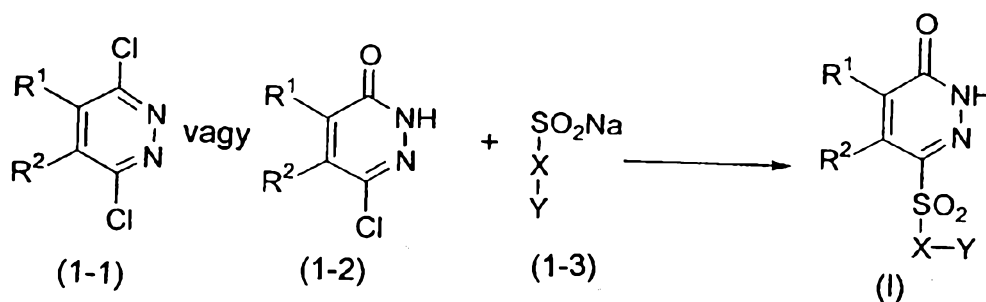
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



A) reakcióvázlat

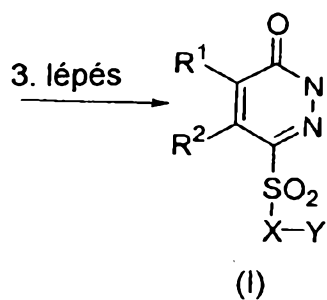
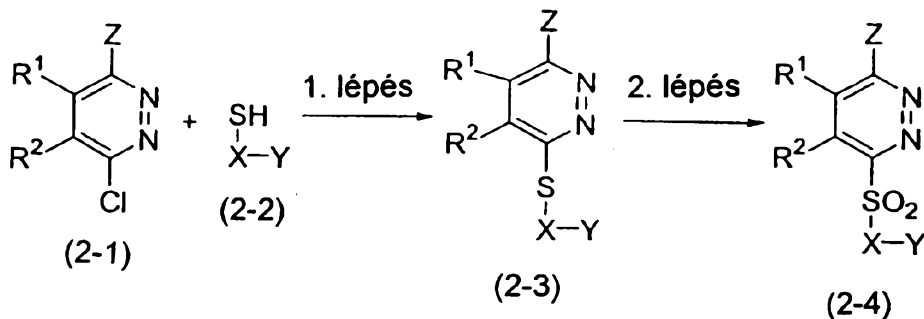


1. reakcióvázlat

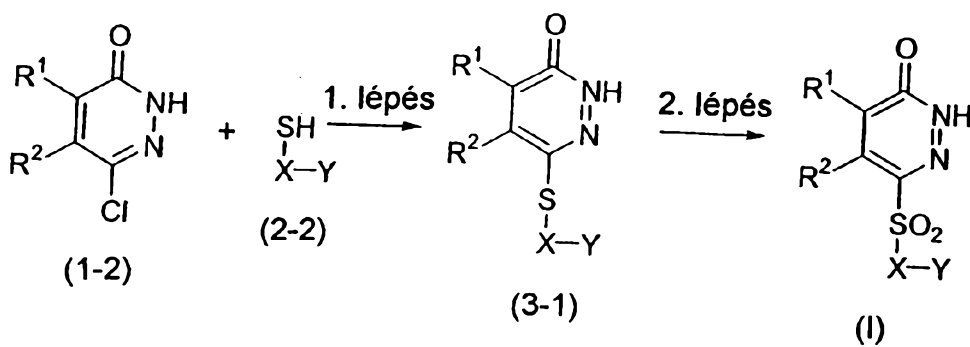


2. reakcióvázlat

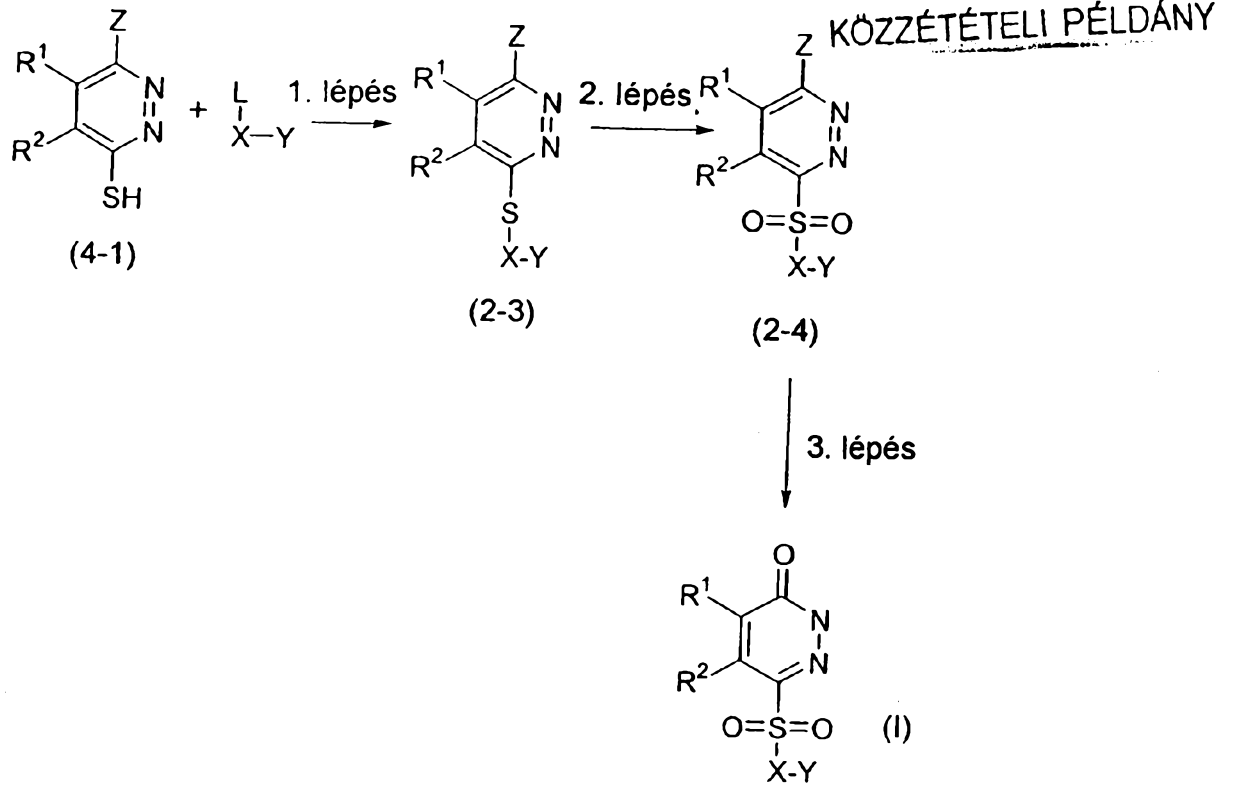
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY ^{2/3}



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

